

Requested Patent: DE3022337A1

Title: ;

Abstracted Patent: DE3022337 ;

Publication Date: 1982-01-07 ;

Inventor(s):

ELGER WALTER DR (DE); BEIER SYBILLE DIPL BIOL (DE);  
MANNESMANN GERDA DR (DE); SCHILLINGER EKKEHARD DR  
(DE) ;

Applicant(s): SCHERING AG (DE) ;

Application Number: DE19803022337 19800611 ;

Priority Number(s): DE19803022337 19800611 ;

IPC Classification: A61K31/565 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



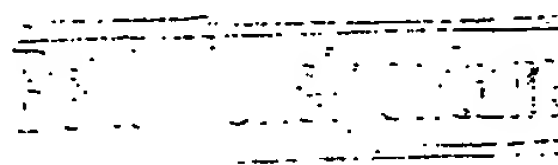
DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3022337 A1**

⑤① Int. Cl. 3:  
**A61K31/565**

②① Aktenzeichen:  
②② Anmeldetag:  
④③ Offenlegungstag:

P 30 22 337.1  
11. 6. 80  
7. 1. 82



⑦① Anmelder:

Schering AG Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

⑦② Erfinder:

Elger, Walter, Dr.; Beier, Sybille, Dipl.-Biol.; Mannesmann,  
Gerda, Dr.; Schillinger, Ekkehard, Dr., 1000 Berlin, DE

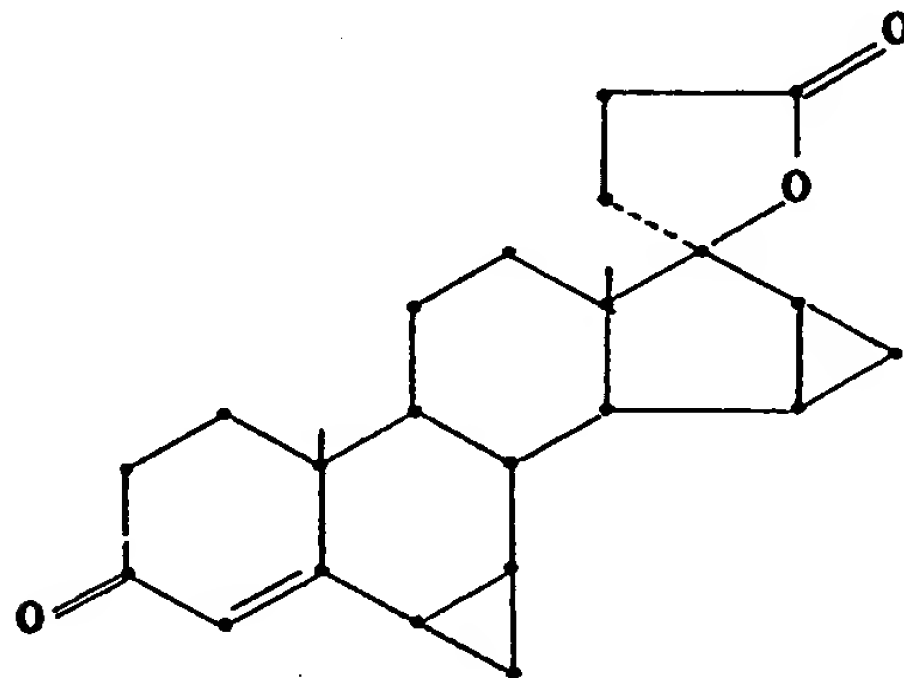
DE 3022337 A1

⑤④ **Präparate zur Kontrazeption und zur Behandlung gynäkologischer Störungen**

DE 3022337 A1

# **Patentansprüche**

- 1.) Präparate zur Kontrazeption und zur Behandlung gynäkologischer Störungen auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on der Formel I



(I).

- 2.) Präparate zur Kontrazeption nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie noch zusätzlich ein Östrogen enthalten.
- 3.) Präparate zur Kontrazeption nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 - 50 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on und 0,03 - 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol oder eine entsprechende Menge eines anderen Östrogens enthalten.
- 4.) Präparate zur Behandlung gynäkologischer Störungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 - 50 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethyl n-3-oxo-4-andr sten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on enthält n.

130061/0067

ORIGINAL INSPECTED

- 5.) Verfahren zur Herstellung von Präparaten zur Kontrazeption und zur Behandlung gynäkologischer Störungen auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in an sich bekannter Weise mit Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln und gegebenenfalls Geschmackskorrigentien verarbeitet und in die letztlich gewünschte Applikationsform überführt.
- 6.) Verfahren zur Herstellung von Präparaten zur Kontrazeption nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als zusätzlichen Wirkstoff ein Östrogen aufnimmt.

3022337

-3-

Präparate zur Kontrazeption und zur  
Behandlung gynäkologischer Störungen

130061/0067

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

5 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on ist bereits bekannt. Die Verbindung wird beschrieben als Diuretikum vom Typ des Aldosteron-Antagonisten zum Beispiel in der deutschen Offenlegungsschrift 2 652 761.

10 Aus "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" 47 (3) 691 - 694 (1978) ist bekannt, daß der Aldosteron-Antagonist Spironolacton in hoher Dosierung gestagene Wirkung zeigt. Im modifizierten Clauberg-Test an infantilen weiblichen Kaninchen wird mit 50 mg/kg/Tag Spironolacton eine minimale Wirkung am Endometrium gefunden.  
15 Im Menstruationsverschiebungs-Test an Affen werden täglich 400 mg Spironolacton benötigt. Bei der geringen gestagene Wirkung und den bekannten Nebenwirkungen von Spironolacton kommt eine Verwendung dieser Substanz bei der hormonalen Kontrazeption nicht in Frage.

20 Demgegenüber wurde nun gefunden, daß 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on bei Dosierungen, bei denen die Antialdosteronwirkung bereits in Erscheinung tritt, auch eine deutliche gestagene Wirkung aufweist.

- Im modifizierten Clauberg-Test werden nach subkutaner Applikation der Verbindung der Formel I an Kaninchen positive Ergebnisse mit Mengen von 0,1 - 1,0 mg erzielt.
- 5 Im Schwangerschaftserhaltungstest an Ratten und Mäusen liegt die zur Erzielung eines positiven Effekts benötigte Mindestmenge bei 1 - 3 mg. Im Rezeptortest tritt eine starke Bindung an den Gestagenrezeptor und nur eine sehr geringe Bindung an den Androgenrezeptor auf. Darüber
- 10 hinaus wurde gefunden, daß nach oraler Applikation von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on an männlichen Versuchspersonen die Verbindung bioverfügbar ist.
- 15 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on kann allein oder in Kombination mit Östrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Erfindungsgemäß sollen die neuen Präparate eingesetzt werden bei Frauen, die eine Kontrazeption wünschen und unter Bluthochdruck leiden oder bei
- 20 denen es unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu Blutdruckanstiegen kommt. Je nach der Schwere der Krankheit führt die erfindungsgemäße Anwendung zu einer Herabsetzung oder sogar zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte. In den Fällen, in denen die üblichen Kontrazeptiva sich negativ auf die Blutdruckregulation aus-
- 25 wirken, kann mit den neuen Präparaten ein diskreter Blutdruckanstieg vermieden werden. Damit werden erstmalig die bei praedisponierten Frauen bei hormoneller Kontrazeption gefürchteten Blutdruckanstiege nicht
- 30 beobachtet, die bisher zum Abbruch der hormonellen Kontrazeption gezwungen haben. Zum anderen wird die hormonelle Kontrazeption auch bei Hochdruckpatienten ermöglicht.

Das natürliche Gelbkörperhormon Progesteron - nicht aber seine bisher gebräuchlichen synthetischen Analoga - besitzt antimineralocorticoide Eigenschaften. Mit 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
 5 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on steht nunmehr eine Verbindung mit einem dem Progesteron nahekommenden Wirkungsspektrum zur Verfügung, die auch nach oraler Applikation wirksam ist.

Als für das erfindungsgemäße Mittel zur Kontrazeption geeignete Östrogene kommen die auch bisher gebräuchlichen Östrogene in Betracht. Dabei sollte das angewandte Östrogen vorzugsweise in solchen Dosen verabreicht werden, daß die erfindungsgemäß eingesetzte Östrogenmenge gleich der ist, die der Verabfolgung von 0,03 bis  
 15 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol entspricht. Als Östrogenkomponente sind unter anderem auch die 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol-ester und -äther geeignet sowie zum Beispiel Ester des 17 $\alpha$ -Äthinyl-7 $\alpha$ -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 $\beta$ -triols (deutsche Patentschrift 1 593 509 und deutsche  
 20 Offenlegungsschrift 2 818 164). Als Östrogenkomponente bevorzugt ist 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol.

Die Dosierung des Aldosteron-Antagonisten mit Gestagenwirkung gemäß Formel I soll vorzugsweise 0,5 - 50 mg pro Tag betragen.

25 Die östrogenen und gestagenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert; sie können jedoch auch getrennt und/oder parenteral verabreicht werden.

Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Präparate zur Kontrazeption enthalten vorzugsweise 0,5 -  
 30 50 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on und eine Östrogenmenge, die der von 0,03 - 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol entspricht, vorzugsweise 0,03 - 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol.



Der Aldosteron-Antagonist gemäß Form I kann auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen eingesetzt werden. Wegen des günstigen Wirkungsprofils ist  
 5 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 5 - 50 mg.  
 10

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Präparate auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on erfolgt in an sich bekannter Weise, indem der Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Östrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt wird. Für die bevorzugte orale Applikation  
 15 kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können  
 20 Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder  
 25 Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Nachfolgend wird die Formulierung einiger Präparate an Hand verschiedener Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

5 20,0 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-  
/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on und 0,05 mg  
17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol werden mit 140,45 mg Milchzucker,  
59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg Polyvinyl-  
pyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat homogen ge-  
mischt und ohne vorherige Granulierung zu einer Tablette  
von 225 mg Endgewicht gepreßt.

10 Beispiel 2

15 Analog Beispiel 1 werden 10 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-  
3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on  
und 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol mit 150,45 mg Milch-  
zucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg  
Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat zu  
Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg gepreßt.

Beispiel 3

20 Analog Beispiel 1 werden 20 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-  
3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on  
mit 140,5 mg Milchzucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg  
Aerosil, 2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magne-  
siumstearat zu Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg  
gepreßt.